REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA
Código ISSN 2588-0551
DOI:https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i1.5

Artículo de revisión

Lupus Eritematoso Sistémico

Systemic Lupus Erythematosus

Silva-Rojas G. et al. Lupus Eritematoso Sistémico. Revista científica INSPILIP; 2021. Vol. 5, Número 1. **DOI:https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i1.5**

Silva-Rojas Glen Andrés[1], glennsilva13@gmail.com; **González-González** Manuel[2,3], dr.gonzalezmanuel@gmail.com; **Farfán-Cano** Harold Reynaldo[3], aka_raito_@hotmail.com **Farfán-Cano** Galo Guillermo[3,4],galofarcan@gmail.com; **Silva-Rojas** Kevin Joshua[1], 3bsilvarojas@gmail.com

1. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.
2. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI, Ecuador.
3. Universidad de Guayaquil, Ecuador.
4. Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Ecuador.

Correspondencia: Glen Andrés Silva Rojas. **Email:** glennsilva13@gmail.com

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original y diseño de estudio (SRG), recolección de datos (SRG, FCG), análisis e interpretación de datos (FCG, FCH, SRG), redacción del borrador y redacción del artículo (SRG,FCH,SRK),revisiónyaprobacióndelaversiónfinaldelmanuscrito(FCG,SRG,GGM).

Fecha de ingreso: 17/06/2020
Fecha de aprobación: 10/03/2021
Fecha de publicación: 05/05/2021

Resumen

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología de etiología desconocida, caracterizado por la activación crónica del sistema inmunitario, el cual genera anticuerpos patógenos cuyo efecto desencadenará un constante estado inflamatorio, complicando el cuadro clínico del paciente. **Materiales y métodos:** la presente revisión bibliográfica de tipo descriptiva tiene como objetivo compilar los datos más recientes respecto a la enfermedad para su futura aplicación como médicos generales, efectuando la búsqueda información en bases de datos como PubMed, Medscape, Elsevier, entre otras. **Resultados:** Se obtuvieron de la búsqueda varios artículos, sin embargo, se descartaron aquellos que exploraban exclusivamente complicaciones de la enfermedad, prevención de sobreinfecciones, y no el lupus en sí. **Conclusión:** Gracias al avance en métodos diagnósticos y la terapéutica del LES se ha logrado reducir la mortalidad y el potencial de la enfermedad para generar discapacidad.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Complejo Antígeno-Anticuerpo, Terapia Biológica , Inflamación, Tejido Conectivo.

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a pathology of unknown etiology, characterized by chronic activation of the immune system, which generates pathogenic antibodies whose effect will trigger a constant inflammatory state, complicating the clinical picture of the patient. **Materials and methods:** the present descriptive bibliographic review aims to collect the most recent data on the disease for its future application as general practitioners, searching for information in databases such as PubMed, Medscape, Elsevier, among others. **Results:** Several articles were obtained, however, those that exclusively exploited the complications of the disease, the prevention of superinfection and lupus itself were discarded. **Conclusion:** Thanks to the advances in the methods of diagnosis and therapy for SLE, it has been possible to reduce mortality and the potential for disease to generate disability.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic, Antigen-Antibody Complex, Biological Therapy, Inflammation, Connective Tissue.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es considerado una enfermedad sistémica autoinmune prototípica, caracterizada por la activación crónica y recurrente del sistema inmunitario debido a la producción de anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, ocasionando inflamación multisistémica. Es predominante en mujeres (90 % de los casos), suele aparecer a partir de la edad fértil; sin embargo, no se excluye la posibilidad de presentación en el varón, teniendo una mayor predilección por pacientes afrodescendientes, hispánicos y asiáticos; la edad de presentación varía y es directamente proporcional al pronóstico de la enfermedad; estas irregularidades en la función del sistema inmunológico provocan que este afecte y ponga en peligro la salud del paciente, de ahí la importancia de revisar esta enfermedad (1-4).

Metodología

El objetivo general de la presente revisión descriptiva es compilar información reciente respecto a la enfermedad, mediante una búsqueda metodológica, al mismo tiempo que se adicionarán textos antiguos que merezcan ser referenciados por su contenido histórico, con la finalidad de que el presente manuscrito constituya una herramienta de recordatorio acerca del LES, para médicos generales y estudiantes de Ciencias de la Salud. Específicamente se enfatizará en resumir los datos conocidos y actualizados de la patología; sugerir la técnica o criterios diagnósticos y las opciones terapéuticas acorde a las guías de práctica clínica disponibles.

En noviembre de 2019 se efectuó una búsqueda en PubMed con los términos MESH "Systemic lupus erythematosus", "adults" enlazados por el operador booleano AND, y el término MESH "pregnancy" precedido por el operador booleano NOT, aplicando los filtros idioma (inglés), tipo de artículos (artículos de revisión), texto completo gratuito, especie (humanos) e intervalo de tiempo (5 años).

Resultados

Se obtuvo un total de 10 resultados; sin embargo, se descartaron aquellos que exploraban complicaciones de la enfermedad (como nefritis lúpica, pérdida de la visión, fatiga crónica, etc.) o para su manejo (vacunación) y no el lupus en sí, o que se refirieran a enfermedades reumatológicas en general, arrojando al final un total de 3 seleccionados.

A los resultados obtenidos de la búsqueda metodológica, se complementó la información mediante la revisión de las guías de práctica clínica de lupus eritematoso sistémico de España, junto a la guía de práctica clínica para lupus del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, con el fin de obtener datos sobre las actitudes terapéuticas actuales de la enfermedad.

Adicional se consultaron libros con el objetivo adicionar datos sobre la etiopatogenia y manifestaciones clínicas; además, se consultó en Medscape con el fin de incorporar informaciónalrespecto,tambiénsereseñaronpublicaciones de Elsevier y PubMed, así como bibliografías que superan los 5 años de antigüedad, para la incorporación de datos históricos respecto a la enfermedad, mismos que no han sido objeto de investigación en las fechas actuales, pero que su contemplación para la revisión era necesaria.

Desarrollo

El término "lupus", proveniente del latín cuyo significado es lobo, corresponde a una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, con una amplia gama de manifestaciones clínicas como resultado de su efecto sistémico sobre múltiples órganos 1-13. Presuntamente fue descubierto por Hipócrates en el siglo V a. de C., quien utilizó el término herpes esthiomenos (dermatosis persistente) para referirse a lesiones. Es así como en el 855 se menciona que Herbernus, arzobispo de Tours, utiliza por primera vez el término lupus para referirse a

este tipo de lesiones cutáneas 14, 15, 16.
Por muchos años se continuó usando el término para referirse a lesiones cutáneas; Rudolph Virchow vinculó a todo proceso con ulceración y necrosis de las extremidades inferiores dentro del concepto de lupus; sin embargo, la descripción de la enfermedad como tal seguía incompleta 15. Laurent Theodore Biett expone la primera descripción clara de la enfermedad como tal, acuñando el término eritema centrifugum y más tarde su estudiante Louis Alphée Cazenave se refiere a él como lupus eritematoso, haciendo alusión a una condición rara que afectaba mayoritariamente al sexo femenino, caracterizada por lesiones enrojecidas solevantadas del tamaño de una moneda de borde prominente y cuyo centro volvía a ser del color normal, las cuales podían extenderse a gran parte del rostro 15, 17. Es a finales del siglo XIX en 1872 que Moritz Kaposi describe los primeros signos sistémicos de la enfermedad y, entre 1895 y 1904, William Osler, tras descubrir las complicaciones viscerales del lupus, la enfermedad pasa a ser conocida como lupus eritematoso sistémico (LES) (2, 15, 16, 18).

Etiopatogenia

La etiopatogenia del LES aún no es comprendida del todo, sin embargo, son muchos los mecanismos relacionados con el desarrollo de la enfermedad; estudios en el genoma humano revelan la predisposición a LES, manifestada por una respuesta inadecuada del sistema inmunitario, mediada por la interrupción en la señalización linfocítica, respuesta del interferón, eliminación del complemento, apoptosis, metilación del ADN; cabe mencionar que existen procesos como el estrés oxidativo de las mitocondrias en las que se producen fragmentos cortos de ADNmt (ADN mitocondrial) que pueden manifestarse como enfermedades tipo lupus (3, 5, 7, 23); la característica disfunción genética y el error en la señalización de las células T, han sido relacionados con genes tales como PTPN22, TNFSF4, PDCD1, IL10, BCL6, IL16, TYK2, PRL, STAT4 y RASGRP3, procesamiento de inmunocomplejos e inmunidad innata, incluyendo a su vez la presencia de genes complementarios (C2,C4A y C4B); no obstante, son necesarios factores ambientales como la radiación solar, infecciones virales, déficit de vitamina D, entre otros, para poder manifestar la enfermedad (3, 5-7).

La presencia de anticuerpos patógenos es otra determinante crucial para la manifestación y curso de la enfermedad, incluyendo a las células B y células plasmáticas; sin embargo, con base en estudios se le puede atribuir un papel central a las células T, las cuales, debido a defectos tanto en la señalización (favoreciendo la entrada de calcio, posiblemente por cambios en las subunidades de señalización de CD3) como en la función efectora (secretando menos interleucina-2 (IL-2), afectando a la migración, adherencia y ayuda de las células B, T-regulatorio y citotoxicidad de CD8) (3, 5-7).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que encabezan la enfermedad son las generales, siendo las principales la fiebre, astenia y pérdida de peso con frecuencia del 90 al 95 % de los casos, seguidas de afectación mucocutánea (tales como exantema malar, alopecia, úlceras mucosas, lesiones discordes) y afectación osteomuscular (artritis, artralgias, necrosis avascular miositis, entre otras) con una frecuencia del 80-90 %, en ambos tipos; el 50-70 % de los casos presentará serositis, del 40-60 % glomerulonefritis o afectación neuropsiquiátrica y del 20-30 % citopenia autoinmune (1).

La aparición de los síntomas puede darse en episodios recidivantes seguidos de fases de remisión, dentro de las manifestaciones más comunes, tenemos el eritema en alas de mariposa, (erupción roja en la nariz y las mejillas después de la exposición al sol), alopecia, fenómeno de Raynaud y aftas en la boca o nariz; en cuanto a las manifestaciones respiratorias se han informado la aparición de respiración dolorosa, tos y disnea, derrame pleural e hipertensión pulmonar; los efectos cardiovasculares a menudo incluyen pericarditis, miocarditis, endocarditis y enfermedad coronaria, afectación gastrointestinal incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal; los cambios hematológicos informados incluyen anemia, así como leucopenia o trombocitopenia (2, 19).

Diagnóstico

European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR) en 2019 difundieron una actualización en cuanto a los criterios diagnósticos de LES. Y es que esta enfermedad es considerada todo un reto para su diagnóstico. Esta enfermedad se caracteriza por manifestaciones heterogéneas, de curso clínico variable, muchas de sus pruebas no resultan del todo específicas y el hecho de ser una patología que comparte manifestaciones clínicas con muchas enfermedades le otorga dificultad al diagnóstico de LES (2).

La guía para práctica clínica de LES del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) con base en las formas de inicio del LES indica que “un paciente puede acudir primeramente a un médico general, de atención primaria, médico familiar o a otro de cualquier disciplina o especialidad, además, en algún momento de su evolución, el paciente puede necesitar la participación de cualquiera de ellos”; es así que el rol del médico general puede darse en dos contextos diferentes, en el paciente estable (sin síntomas de enfermedad activa grave), en cuyo caso se deberá derivar por el flujo normal; y el paciente inestable (con signos de enfermedad activa grave), en el que se deberá gestionar una pronta evaluación por el reumatólogo en la consulta o mediante derivación a urgencias, hospitalización directa 8. El criterio inicial para el diagnóstico es la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) ≥1:80 en células HEp-2 o una prueba positiva equivalente al menos una vez. Se recomienda realizar pruebas por inmunofluorescencia en células HEp-2 o un inmunoensayo de detección de ANA en fase sólida con un rendimiento al menos equivalente. Los criterios se agrupan en 7 dominios clínicos y 3 dominios inmunológicos. A cada criterio se le asigna un valor de 2 a 10. Si la puntuación del paciente es 10 o más, y se cumple al menos un criterio clínico, la enfermedad se clasifica como LES (**Tabla 1**)

Criterios clínicos	Definición	**Puntaje**
Fiebre	**Temperatura> 38.3 °**	**2**
Leucopenia	Recuento de glóbulos blancos <4.000 / mm3.	**3**
Trombocitopenia	**Recuento de plaquetas <100.000 / mm3.**	**4**
Hemolisis autoinmune	Evidencia de hemólisis, como reticulocitosis, haptoglobina baja, **bilirrubina indirecta elevada,** elevada y prueba de Coombs positiva (antiglobulina directa).	**4**
Delirio	Caracterizado por 1) cambio en la conciencia o nivel de excitación con capacidad reducida para concentrarse, 2) desarrollo de síntomas durante horas a <2 días, 3) fluctuación de síntomas durante todo el día, 4) ya sea 4a) cambio agudo / subagudo en la cognición (por ejemplo, déficit de memoria o desorientación), o 4b) cambio en el comportamiento, estado de ánimo o afecto (por ejemplo, inquietud, reversión del ciclo de sueño / vigi**lia).**	**2**
Psicosis	**Caracterizado por 1) delirios y / o alucinaciones sin perspicacia y 2) ausencia de delirio.**	**3**
Convulsiones	**Ataque generalizado primario o ataque parcial / focal.**	**5**
Alopecia sin cicatrices	**Alopecia no cicatricial observada por un** clínico.	**2**
Úlcera oral	Úlceras orales observadas por un clínico.	**2**
Lupus cutáneo **subagudo o discoide**	Lupus eritematoso cutáneo subagudo observado por un médico: † Erupción cutánea anular o papuloescamosa (psoriasiforme), **generalmente fotodistribuida Si se realiza una biopsia de piel, deben** presentarse cambios típicos (dermatitis vacuolar de interfaz que consiste en un infiltrado linfohistiocítico perivascular, a menudo con mucina dérmica observada Lupus eritematoso discoide observado por un médico: †	**4**
Lupus cutáneo agudo	Lesiones cutáneas eritematosas violáceas con cambios secundarios de cicatrización atrófica, dispigmentación, a menudo hiperqueratosis / **taponamiento folicular (cuero cabelludo), que conducen a alopecia cicatricial en el cuero cabelludo Si se realiza una biopsia de piel, se deben** realizar cambios típicos presente (dermatitis vacuolar de **interfaz que** consiste en un infiltrado linfohistiocítico perivascular y / o **periappendageal. En el cuero cabelludo, pueden observarse tapones** foliculares de queratina. En lesiones de larga duración, puede observarse un depósito de mucina).	**6**
Derrame pleural o pericárdico	Evidencia de imagen (como ultrasonido, rayos X, tomografía computarizada, resonancia magnética) de derrame pleural o pericárdico, **o ambos.**	**5**
Pericarditis aguda	≥2 de 1) dolor torácico pericárdico (típicamente agudo, peor con la **insp**iración, mejorado al inclinarse hacia adelante), 2) frotación pericárdica, 3) electrocardiograma con nueva elevación generalizada del ST o depresión PR, 4) derrame pericárdico nuevo o empeorado en las imágenes (tales como ultrasonido, rayos X, tomografía c**omputarizada,** resonancia magnética).	**6**
Compromiso articular	Ya sea 1) sinovitis que involucra 2 o más articulaciones caracterizadas por hinchazón o derrame O 2) sensibilidad en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina.	**6**
Proteinuria	Proteinuria> 0.5 g / 24 horas por orina de 24 horas o una proporción equivalente de proteína a creatinina en orina puntual.	**4**

Nefritis lúpica clase II o **V en la biopsia renal** la **ISN / RPS 2003**	Clase II: nefritis lupus proliferativa mesangial: hipercelularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica, con depósito inmune mesangial. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados pueden ser **visibles por** inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica. Clase V: nefritis lúpica membranosa: depósitos **inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas** morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o **micro**scopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales. Clase II: nefritis lupus proliferativa mesangial: hipercelularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica, con depósito inmune mesangial. **Algu**nos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados pueden ser visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica. Clase V: nefritis lúpica membranosa: depósitos **inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas** morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales. Clase III: Nefritis lúpica focal: glomerulonefritis endocapilar o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva que involucra <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes **subendo-teales focales, con o sin alteraciones mesangiales.** Nefritis lúpica difusa: glomerulonefritis endocapilar o **extracapilar difusa, segmentaria o global act**iva o inactiva que involucra ≥50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes sub-**endoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase** incluye casos con depósitos difusos de asa de alambre, pero con poca o **ninguna proliferaci**ón glomerular.	**8** **10**
Anticuerpo antifosfolípido positivo	Anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG o IgM) a título medio o alto (> 40 APL, GPL o MPL, o> el percentil 99) o anticuerpos anti β2GPI positivos **(IgA, IgG o IgM) o** anticoagulante positivo para el lupus.	**2**
Criterios Inmunológicos	**Descripción**	**Puntaje**
C3 o C4 bajo	C3 O C4 por debajo del límite inferior de lo normal.	**3**
C3 y C4 bajos	Tanto C3 como C4 por debajo de sus límites inferiores de lo normal.	**4**
Anticuerpos anti-ADNds o anticuerpo anti-**Sm**	Anticuerpos anti-ADNds en un inmunoensayo con especificidad ≥90% **demostrada para LES contra controles de enfermedad relevantes O** anticuerpos anti-**Sm.**	**6**
Anticuerpo antifosfolípido positivo	Anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG o IgM) a título medio o alto (> 40 APL, GPL o MPL, o> el percentil 99) o anticuerpos anti-β2GPI positivos (IgA, IgG o IgM) o anticoagulante positivo para el lupus.	**2**

De estos destacan la detección de los anticuerpos antinucleares (ANA), la cual no es específica para el diagnóstico de lupus pero que le otorga al médico examinador una importante orientación diagnostica y si bien es cierto existen reportes de casos de LES con ANA negativos, su ausencia puede resultar de utilidad al momento de descartar la posibilidad de padecer LES 2. La detección de anticuerpos anti-ADNdc por el contrario es una prueba altamente específica, su presencia puede otorgar un diagnóstico confirmatorio para LES; sin embargo, es una prueba que demora más que la detección de ANA y cuya ausencia no descarta la posibilidad de padecer la enfermedad 2, 8, 9. También se toman en cuenta otros anticuerpos, que no son estrictamente específicos para la detección de LES, pero que pueden servir de indicador de otros procesos patológicos como el lupus neonatal, síndrome de Sjögren, o Lupus eritematosos cutáneo subagudo (LECS), lo cual otorga un gran aporte al diagnóstico definitivo y diferencial de la enfermedad 2, 8, 9. Los anticuerpos ya mencionados, junto a su vínculo con LES, y parte de sus diagnósticos diferenciales se detallan en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Autoanticuerpos y significado clínico en el lupus eritematoso sistémico 2.

Autoanticuerpo	Asociaciones clínicas
Anti-ADNdc	95% de especificidad en el LES; fluctúa con actividad de la enfermedad; asociado a la glomerulonefritis
Anti-Smith	99% de especificidad del LES; asociado a anticuerpos anti-U1RNP
Anti-U1RNP	Anticuerpo asociado a enfermedad mixta de tejido conjuntivo y a menor frecuencia de glomerulonefritis
Anti-Ro/SS-A	Asociado a síndrome de Sjögren, fotosensibilidad, LECS, Lupus neonatal, bloqueo cardiaco congénito
Anti-La/SS-B	Asociado a síndrome de Sjögren, LECS, lupus neonatal, bloqueo cardiaco congénito, anti-ro/SS-A

Al ser una patología de manifestación amplia y en ocasiones inespecífica, muchos trastornos pueden simular la enfermedad, dentro de los cuales destacan los pacientes con parvovirus B19, los cuales se manifiestan a manera de exantema, fiebre poliartritis inflamatoria sistémica y citopenias; inclusive se le relacionan además la positividad para ANA y anti-ADNdc e hipocomplementemia. Del mismo modo la exposición a los agentes virales como el virus de Epstein Barr (VEB), virus de hepatitis B y C, citomegalovirus, y el padecimiento de algunas neoplasias como linfomas, como es el caso de la enfermedad de Hodgkin, la cual se caracteriza por dolor articular, citopenias, linfadenopatías, exantema, ANA positivos y nocivos, están consideradas dentro del cuadro de diferenciales, debido a su cuadro sintomatológico inespecífico 2, 8.

Otro factor importante para considerar es el lupus neonatal, el cual se debe a la transmisión de anticuerpos anti-SSA o anti-SSB provenientes de la madre, esta condición resulta contraproducente para el producto que debido a la actividad de estos anticuerpos puede sufrir complicaciones de gravedad variable, dentro de estas complicaciones una de las más pronunciadas es el bloqueo cardiaco congénito completo y la miocardiopatía 2.

Terapéutica

En la consulta general se procederá al tratamiento de los síntomas y eventos adversos de los fármacos, la estabilización y/o derivación. La guía para de práctica médica para el manejo de LES del MSP, expone un algoritmo terapéutico que enfatiza a actitud adecuada del médico general ante la sospecha o confirmación diagnóstico de LES, mismo que se detalla en el flujograma 1 8.

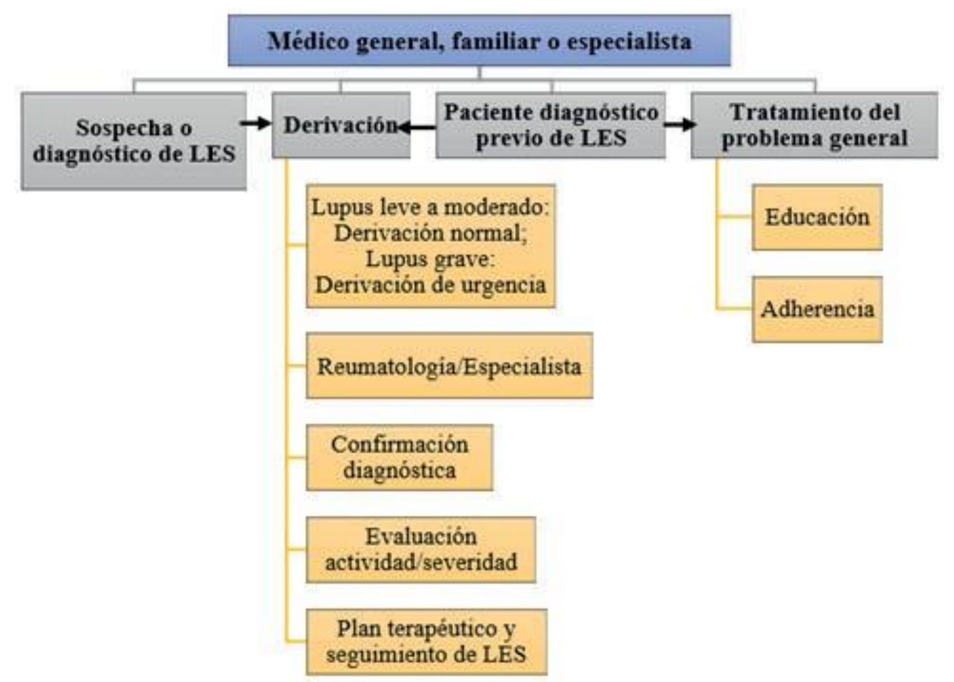


Figura 1. Flujograma "Rol Médico en la atención del LES". Rol del médico no especialista en el enfrentamiento de un paciente con LES 8.

El LES es una enfermedad de un pronóstico dependiente directamente de las comorbilidades, de los factores de riesgo del paciente y del tiempo diagnóstico y plan terapéutico adecuado, por lo que plantar una actitud a seguir lo más pronto posible se convierte en uno de los objetivos principales para su manejo, en las guías de práctica clínica para el manejo de LES, se enfatiza que ante la presencia de un diagnóstico definitivo o presuntivo de LES el rol del médico general es proceder con la derivación para que el caso sea manejado por el médico especialista que en este caso corresponde al reumatólogo, mismo que confirmará el diagnóstico de la enfermedad, valorará su actividad y severidad y procederá con la designación de un plan terapéutico 8.

Al ser una patología sistémica, su terapia farmacológica se orientara a la enfermedad, estadio y concomitantes, por lo que en estadios leves a moderados, está justificado y se recomienda el uso de dosis bajas de corticoides, antimaláricos o metotrexato, mientras que en los estadios avanzados y graves se recomienda iniciar con dosis altas de corticoides, hidroxicloroquina y terapia inmunosupresora, como el uso de ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato de mofetil, los fármacos junto a sus respectivas dosis se detallan en la (**Tabla 3**).

Fármaco	Dosis	Ajuste de	Toxicidad que exige	Evaluación basal	Vigilancia de laboratorio
Azatioprina	**50-200 mg/día; 1-3 dosis con alimento**	↓25% de FGe (filtrado **glomerular) 10-30 ml/min;** ↓50% si FGe <10 ml/min	Mielosupresión, **hepatotoxicidad, enfermedad** linfoproliferativa	Hemoglobina, plaquetas, creatinina **(Cr), Aspartato transaminasa (AST) o Alanino transaminasa (ALT)**	**Hemoglobina y plaqueta cada 2 semanas, con cambios en la dosis; pruebas basales cada 1-3 meses**
Micofenolato de mofetil	**1-** 3 g/día; en dosis divididas **con alimento**	Máximo 1g/día si FGe < 25 **ml/min**	Mielosupresión, hepatotoxicidad, infección	**Hemoglobina, plaquetas, Cr, AST o ALT**	**Hemoglobina y plaquetas cada 1-2 semanas con cambios en la dosis; pruebas basales cada 1-3 meses**
Ciclofosfami	**50-**150 mg/día en una sola **dosis con el desayuno. Aumentar el consumo de** líquidos (al menos 3L e agua/día), vaciar la vejiga **antes de acostarse***	↓25% si FGe 25-50 l/min; ↓30-50% si FGe <25 ml/min; ↓25 %si hay disfunción hepática (Bilirrubina sérica 3.1**-5 mg/dl o** transaminasas > 3 veces el límite **superior de normalidad (LSN))**	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, enfermedad mieloproliferativa, neoplasias **malignas**	**Hemoglobina, plaquetas, Cr, AST o** ALT, análisis de orina	**Hemoglobina con diferencial cada 1-2 semanas, con cambios en la dosis, y** después cada 1**-3 meses; mantener leucocitos > 4000/mm3 con ajuste de la** dosis; análisis de orina, AST o ALT cada 3 meses; análisis de orina cada 6**-12 meses tras el cese**
Metotrexat	**7,5-25 mg/semana en 1-3 dosis con alimento o leche/ agua**	↓50% si FGe 10**-50 ml/min; evitar uso si FGe < 10 ml/min;** evitar uso en disfunción hepática	Mielosupresión, fibrosis hepática, neumonitis	Radiografía de tórax (RxT), serología de hepatitis B/C en pa**cientes de alto riesgo, AST o ALT, Albumina (Alb), fosfatasa alcalina (FA), Cr**	**Hemoglobina con plaquetas, AST, Alb, Cr cada 1-3 meses**
Ciclosporina	**100-**400 mg/día en dos **dosis a la misma hora cada** día con comidas o entre **ellas**	Evitar alteración de la función **renal**	Insuficiencia renal, anemia, hipertensión	Hemoglobina, Cr, ácido úrico, AST o ALT, Alb, FA, presión arterial	**Cr cada 2 semanas hasta dosis estable,** después mensual; Hemoglobina, **potasio, AST o ALT, Alb y FA cada 1-3 m**eses; concentraciones de fármacos solo con dosis > 3 mg/kg/día
Tacrolimús	**1-**4 mg/día en dos dosis a la misma hora cada día	Uso prudente en insuficiencia hepática o renal	Insuficiencia renal, **neurotoxicidad, neoplasias malignas, infecciones, hiperpotasemia**	**Cr, potasio, AST o ALT, glucosa,** presión arterial	**Pruebas basales una vez a la semana durante las primeras 3-4 semanas.** Después cada 1**-3 meses; vigilar concentraciones va**lle del fármaco
Leflunomida	100 mg/día en una sola dosis durante 3 días. Después 10-20 mg/día	Evitar disfunción hepática	Mielosupresión, **hepatotoxicidad, toxicidad fetal**	**Hemoglobina, Cr, AST o ALT, Alb, FA**	**Hemoglobina, AST o ALT, Alb, y FA mensual** durante 6 meses, después cada **1-3 meses; vigilancia mensual si se administra MTX**
Rituxima	1000 mg los días 1 y 15	**Ninguna**	Reactivación del VHB (insual)	**Hemoglobina, Cr, AST o ALT,** serología para VHB (pacientes de alto riesgo), prueba cutánea de **tuberculina (PCT)**	**Hemoglobina y plaquetas**
Hidroxicloroqui	**Oral 200-400 mg diarios dividido en 2 dosis**	**No hay dosis de ajuste** específicas para enfermedad **renal moderada a severa,** hemodiálisis, diálisis peritoneal o terapia sustitutiva renal continua	Riesgo de toxicidad retiniana **no** > a 5 mg/kg/día	**Electrocardiograma basal de reposo,** medición basal de glucemia, AST o **ALT y GGT**	**Electrocardiograma de control** periódico, control de glucemia, AST o **ALT y GGT**

Para casos de LES en niños el manejo debe seguir un enfoque multidisciplinario, y el diagnóstico debe efectuarse lo más pronto posible; si bien es cierto, no está contraindicado las guías recomiendan evaluar el estado de la enfermedad antes de la planificación de un embarazo, y en caso de presentar enfermedad activa, se recomienda el uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirina como alternativas de tratamiento, debiendo evitarse el uso de inmunosupresores como la azatioprina y ciclofosfamida 8. Actualmente se están realizando estudios para tratar de incorporar la terapia biológica con el objetivo de tener más opciones terapéuticas, como es el caso del Ocrelizumab, Epratuzumab, Abatacept, el uso de inhibidores de interferón y de anti-interleucina 6, lo cual buscará ofrecerle al paciente una mejor calidad de vida 10. Así también tenemos agentes que se utilizan de forma adicional a los habituales como el Belimumab que se aplica en casos de LES resistente a más de uno de los esquemas terapéuticos establecidos, siempre que sea LES sin afectación renal 25.

Discusión

El LES es una patología de presentación variable y de difícil diagnóstico; sin embargo, el detectarlo de forma temprana puede ayudar al paciente a mejorar su calidad de vida y evitar que llegue a un desenlace atroz; esta es la razón por la que las guías de práctica clínica para el manejo de LES enfatizan tanto en el uso de técnicas diagnósticas, en las cuales el médico general o tratante basándose en el cuadro clínico, antecedentes y pruebas serológicas puede realizar el diagnóstico precoz y la derivación al especialista en el tiempo adecuado 8, 9.
Pese a enfatizarse, en la bibliografía revisada, que la detección de los ANA no es una prueba con alta especificidad para LES, esta sigue siendo una prueba necesaria para el diagnóstico del mismo, por este motivo debe solicitarse por parte del médico de atención primaria, y en el caso de detectarse positividad, efectuar pruebas de antígeno especifico, como es el caso de aquellos enfocados al ADN bicatenario (dsDNA) o complejos de ribonucleoproteinas (Ro/SSA, La/SSB, Smith y RNP), no obstante, pese a considerar la especificidad de algunos como la del anti-dsDNA (>60%) o de los anti-Smith (90%) cabe recalcar que estos suelen detectase en un limitado porcentaje de pacientes (anti-Smith 30%) 26; la detección de anti-ADNdc es tardía; sin embargo específica para LES, por esta razón, y a pesar de demorar en su detección en el procedimiento diagnóstico como lo expone la guía europea, ante un ANA positivo, es respaldada la evaluación de los anti-ADNdc; en cuanto a las pruebas serológicas se ha comentado el uso de la línea celular epitelial humana (línea celular HEp2) y la guía europea expone la existencia de varias pruebas serológicas que aportan con resultados similares; no obstante, la evidencia actual no es suficiente para respaldarlas 2, 8, 9.
En cuanto a su tratamiento, las guías recomiendan iniciar con antipalúdica debido a que fármacos como la ciclofosfamida, azatioprina o el uso de glucocorticoides aumentan el riesgo de reacciones adversas y por consiguiente la aparición de complicaciones mortales de los pacientes; no se recomienda la terapia inmunosupresora como primera opción, salvo que el paciente la tolere; la hidroxicloroquina es considerada como uno de los fármacos de primera línea en LES, sin embargo, se esperan más avances en relación a la terapéutica del mismo, como el uso de la terapia biológica, así mismo es fundamental la educación del paciente, y darle un enfoque preventivo a la enfermedad con el objetivo de poder proporcionarle al mismo una mejor calidad de vida 8, 9, 10.
Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, actúa por medio de la unión con la subunidad 1 del receptor de IFN tipo I (IFNAR1), bloqueando la acción de diferentes IFN tipo I (IFN-α, IFN-β e IFN-ω), en adultos con LES de moderado a severo (ensayo MUSE) mostró resultados positivos; observándose una mayor eficacia en pacientes con firma alta en comparación con aquellos con firma baja del gen IFN basal; con respecto a los estudios acerca del pronóstico de la enfermedad los resultados clínicos posterior al tratamiento con rituximab (RTX) en pacientes con LES son muy variables, en el estudio de Pirone y cols., se determinó una calidad de la evidencia baja a muy baja acorde a la escala GRADE, concluyendo que "los estudios que abordan los factores pronósticos generan hipótesis y no se pueden utilizar para hacer recomendaciones específicas para la práctica clínica habitual"; la medición de la actividad de la enfermedad es fundamental para la investigación clínica, el valorar el estado clínico del paciente con LES, es la pregunta central en cuanto a su manejo, especialmente con el fracaso de ensayos clínicos de terapia biológica; el tratamiento tiene como objetivo el mejorar el estado de la enfermedad o aminorar su deterioro, las exacerbaciones, y mejorar la calidad de vida de los pacientes, y esto se vuelve difícil con la ausencia de un estándar de oro para medir el nivel de mejoría o la severidad del brote de la enfermedad (sobre todo en un estándar basado en biomarcadores); de ahí que la medida de control de la actividad de la enfermedad aplicadas por los sanitarios, sean consistentes y uniformes, y sean adquiridas mediante un entrenamiento adecuado y simple, acorde a la complejidad potencial de los pacientes y la variedad de manifestaciones de la enfermedad.20-22

Conclusión

Pese al gran número de estudios sobre LES, aún queda mucho por investigar, sobre todo en el campo diagnóstico y ámbito terapéutico; el lupus puede aparecer a cualquier edad, y su agresividad será dependiente de su cronicidad; la detección de ANA positivos es un importante indicador y orientador diagnóstico, sin embargo, al no ser específico de LES se recomienda efectuar otras pruebas enfocadas a la detección de los anti-ADNdc.
El LES es una patología con manifestaciones sistémicas, su terapéutica se debe centrar en el control de la enfermedad y el tratamiento de sus concomitantes.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés y el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

Fuente de financiamiento: "Fondos propios".

Referencias

1. Crow M. Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, O´Dell J, ed. by. Kelley y Firestein Tratado de Reumatología. 10th ed. Madrid: El Sevier; 2017. p. 1329-1344.

2. Dall'Era M, Wofsy W. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, O´Dell J, ed. by. Kelley and Firestein's Tratado de Reumatología. 10th ed. Madrid: El Sevier; 2017. p. 1345-1367.

3. Bartels C, Muller D. Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2019. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/332244-overview

4. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. Clinical and Experimental Medicine [Internet]. 2017;18(2):135-149. doi: 10.1007/s10238-017-0479-9

5. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll R. Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes. Zeitschrift für Rheumatologie [Internet]. 2018;77(9):789-798. doi: 10.1007/s00393-018-0541-3

6. Teruel M, Alarcón-Riquelme M. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Current Opinion in Rheumatology [Internet]. 2016;28(5):506-514. doi: 10.1097/BOR.0000000000000310

7. Sestak A, Furnrohr B, Harley J, Merrill J, Namjou B. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2011;70(Suppl 1):i37-i43. doi: 10.1136/ard.2010.138057

8. Ministerio de Salud Pública. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2013. Available from: http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/Guia_lupus.pdf

9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Available from: http://lupusmadrid.com/wp-content/uploads/2016/01/GPC-LES-version-completa.pdf

10. Bertsias G, Fanouriakis A, Boumpas D. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, O´Dell J, ed. by. Kelley and Firestein's Tratado de Reumatología. 10th ed. Madrid: El Sevier; 2017. p. 1368-1388.

11. Garg M, Mufti N, Palmore T, Hasni S. Recommendations and barriers to vaccination in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews [Internet]. 2018;17(10):990-1001. doi:10.1016/j.autrev.2018.04.006

12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. septiembre de 2019;71(9):1400-12.

13. Asociacion valenciana de afectados por lupus [Internet]. Lupusvalencia.org. 2020. Available from: http://www.lupusvalencia.org/lupus.php?id=17

14. Konya C, Paz Z. History of Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. 2016;3-5. doi: 10.1016/B978-0-12-801917-7.00001-2.

15. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. South Med J. septiembre de 2007;100(9):896-8.

16. Font Franco J, Khamashta MA, Vilardell M. Lupus eritematoso sistémico. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2009.

17. Badillo-Tenorio R, Rivas-Larrauri F. medigraphic [Internet]. Medigraphic.com. 2013. Available from: https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2013/apm136g.pdf

18. Scofield RH, Oates J. The place of William Osler in the description of systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci. 2009;338(5):409-412. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181acbd71.

19. Maidhof W, Olga Hilas. "Lupus: una visión general de la enfermedad y las opciones de manejo". P&T: una revista revisada por pares para el manejo del formulario. 2012; 37 (4): 240-9. PMID: 22593636; PMCID: PMC3351863. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351863/

20. Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. Drug Des Devel Ther. 2019;13:1535-1543. doi:10.2147/DDDT.S170969

21. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA, Parker B, O Sullivan M, Bruce IN. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3):384-396. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.04.010

22. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. Arthritis Res Ther.

2015;17(1):183. Published 2015 Jul 20. doi:10.1186/s13075-015-0702-6

23. Kim J, Gupta R, Blanco LP, Yang S, Shteinfer-Kuzmine A, Wang K, et al. VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease. Science 2019;366:1531–1536. doi: 10.1126/science.aav4011

24. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosusAnnals of the Rheumatic Diseases 2019;78:1151-1159. doi: 10.1136annrheumdis-2018-214819.

25. Wallace D. Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. Up To Date. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults